



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 juillet 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Audition - Extension d'indication - KISQALI 200 mg (Cancer du sein précoce)
(ribociclib (succinate de)) (CT-21188)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer le laboratoire.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Avant de les faire rentrer, Pierre, je vais me déconnecter parce que j'ai peur d'être en lien d'intérêt. Je préfère sortir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Merci Catherine. On fait rentrer Novartis.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de départ, à part celui de Madame Simonin.

(Joumana Hudry, Nicolas Bruno, Junien Sirieix, Pr Joseph Gligorov rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de Novartis. Désolé pour ce petit retard. On va revoir ensemble le dossier de KISQALI qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation et nous aurons ensuite 10 minutes précises de discussion. Auparavant, je vous présente mes excuses anticipées. Il se peut que je parte avant la fin. L'essaye de rester jusqu'au bout, mais je ne vous garantis rien. C'est Michel Clanet qui prendra le relèvement.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous avez aujourd'hui évalué l'audition dans une extension d'indication de la spécialité KISQALI, 200 milligrammes en comprimés pelliculés. KISQALI est un inhibiteur de CDK 4/6. C'est pour l'inscription en ville et à l'hôpital.

Pour rappel, l'indication de l'AMM est la suivante : KISQALI est indiqué en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 négatifs, à haut risque de rechute. Chez les femmes en pré/périménopause, ou chez les hommes, le traitement par un inhibiteur de l'aromatase doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline. Le produit a obtenu l'AMM centralisée le 22 août 2017 et cette extension d'indication le 25 novembre 2024.

Les nouvelles revendications du laboratoire sont un SMR modéré et une ASMR V par rapport à l'hormonothérapie standard seule et pas d'ISP. Pour rappel, les revendications initiales étaient un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie standard seule.

Le rappel des conclusions de la Commission lors de l'examen de dossiers le 28 mai 2025 avait conclu à un SMRI. Étant donné la quantité d'effet très modeste lors d'une démonstration de supériorité du ribociclib en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive avec une différence de 3,3 points sur le pourcentage iDFS à 3 ans lors de l'analyse principale avec un suivi médian de

27,7 mois et de 3,1 points entre les deux groupes lors de l'analyse finale avec un suivi médian de 33,3 mois.

Étant donné l'impossibilité de considérer l'iDFS comme un critère substitutif de la survie globale en l'état prévue des connaissances ; ainsi que de plusieurs biais méthodologiques, entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour le patient, une étude en ouvert, des censures précoces nombreuses et persistances ; aussi de l'absence de données robustes sur la survie globale, qui était un critère secondaire non hiérarchisé, ainsi que du profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité dans le contexte d'un traitement adjuvant, arrêt de traitement pour événements indésirables de 21,1 % dans le groupe ribociclib et 5,3 % dans le groupe hormonothérapie seule, et un certain nombre d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, 64,1 % dans le groupe ribociclib et 19,7 % dans le groupe hormonothérapie seule, et ceux-ci étaient principalement hématologiques et hépatiques.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, c'est à vous.

M^{me} HUDRY.- Merci. Tout d'abord, Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents et Mesdames et Messieurs les membres de la Commission, je voudrais vous remercier de nous accueillir aujourd'hui pour cette audition qui est consacrée à KISQALI. Je suis Directrice accès au marché et affaires publiques chez Novartis ? Je suis accompagnée de Nicolas Bruno, Directeur des affaires médicales, et Julien Sirieix, qui est expert médical dans le cancer du sein. Nous avons le plaisir d'avoir avec nous le professeur Gligorov, oncologue médical à l'Assistance publique des hôpitaux de Paris.

Nous sommes là aujourd'hui pour solliciter un avis favorable au remboursement pour le ribociclib, KISQALI, avec un SMR modéré et une ASMR V par rapport à une hormonothérapie standard seule. Pour soutenir notre demande, nous allons revenir sur trois points. Le premier concerne la durée de suivi des données d'efficacité. Ensuite, le Professeur Gligorov reviendra sur le besoin médical et sur l'apport de KISQALI pour les patientes.

En ce qui concerne le premier point, la durée de suivi des données d'efficacité, c'est un point que vous avez beaucoup discuté et qui nous semble important de clarifier. Je voudrais d'abord commencer par rappeler que KISQALI et VERZENIOS ont été développés de manière concomitante. VERZENIOS, qui était le premier inhibiteur de CDK 4/6 à être évalué par la CT en adjuvant, a été évalué deux fois. Lors de sa première évaluation en 2022, la Commission a jugé que le recul de 15,4 mois était trop faible et a conclu à un SMR insuffisant. À la deuxième évaluation en 2023, ce suivi médian était de 42 mois pour une analyse exploratoire de l'iDFS et cela a conduit à un SMR modéré et une ASMR V.

Aujourd'hui, nous sommes là pour KISQALI, qui est le deuxième anti-CDK 4/6 à être évalué par la Commission en adjuvant. Notre dossier comporte trois analyses, dont une analyse exploratoire de l'iDFS avec un suivi médian à 44,2 mois, où l'intégralité des patientes avait terminé KISQALI. Aussi, pour rappel, cette analyse n'a pas été nécessaire pour obtenir l'AMM

européenne, mais elle a été conduite à la demande de certaines autorités. Nous avons choisi de la mettre en exergue dans notre dossier pour justement répondre aux remarques de votre commission qui avaient été faites lors de la première analyse de VERZENIOS. In fine, nous arrivons aujourd'hui avec une maturité des données qui est équivalente à celle qui a permis d'obtenir un avis favorable pour VERZENIOS lors de sa deuxième évaluation.

Il nous paraissait important de clarifier cela avant de rentrer un peu plus dans les données. Pour cela, je passe la parole au Professeur Gligorov.

M. GLIGOROV.- Merci beaucoup. Mesdames et Messieurs les membres de la Commission, je vais me permettre de développer quelques éléments qui sont pour nous essentiels en pratique clinique. Je vais commencer par un bref rappel en ce qui concerne la prise en charge des cancers du sein RH+ en situation non métastatique. Ces patientes sont dans un groupe hétérogène, à risque hétérogène, allant du stade 1 au stade 4. Les stratégies thérapeutiques en ce qui concerne la réduction du risque de rechute dépendent d'une part de ce stade, mais également d'un certain nombre de paramètres biologiques. Pourquoi cette prise en charge est-elle importante au stade adjuvant ? Parce que l'on veut éviter ce qui se passe en situation métastatique.

Aujourd'hui, malgré le fait que l'on reconnaisse des avancées thérapeutiques dans cette situation, malheureusement, la médiane de survie des femmes en situation métastatique est de l'ordre de cinq à six ans. Elles vont recevoir des traitements toute leur vie, elles ne guériront pas de cette maladie et les derniers médicaments comportant un bénéfice indéniable en ce qui concerne cette médiane de survie sont les inhibiteurs de CDK 4/6, que vous avez d'ailleurs vous-même évalué dans cette commission il y a quelque temps.

En situation adjuvante, on s'oriente vers deux stratégies particulières dans les cancers du sein RH+. Ceux qui sont de pronostics favorables vont plutôt aller vers une désescalade, notamment en ce qui concerne la chimiothérapie chez ces patientes. Pour le reste se pose la question de l'identification d'une population à risque et de l'optimisation des traitements antihormonaux lorsque ce risque existe. C'est la raison pour laquelle la communauté scientifique s'est posé la question de l'intégration des inhibiteurs de CDK 4/6 en situation adjuvante, raison pour laquelle ont été mises en évidence dans des études comme MonarchE et NATALEE ce bénéfice potentiel important.

L'étude NATALEE est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparative, qui inclut près de 5 000 patientes dans cette situation, avec une proportion importante de patientes avec une atteinte ganglionnaire et des patientes sans atteinte ganglionnaire également, mais qui avaient des paramètres anatomocliniques et biologiques qui les faisaient basculer dans un groupe dit à risque. D'ailleurs, récemment, les collègues de Dijon ont repris le registre français de la Côte d'Or afin de s'assurer que les patientes incluses dans cette étude correspondaient bien à une population dite à risque de rechute. Ils ont retrouvé des données qui étaient tout à fait comparables au groupe témoin de l'étude NATALEE et considérée par la communauté internationale comme une population à risque de rechute, puisque nous sommes sur des taux qui sont supérieurs à 10 % de rechute en iDFS à plus de cinq ans.

L'étude a comparé un bras standard avec un inhibiteur de l'aromatase plus ou moins analogue de la GnRH, avec éventuellement du ribociclib dans le bras expérimental. Le critère principal d'évaluation était l'iDFS, élément que vous avez également discuté, ce que je peux parfaitement comprendre. Pour rappel, c'est un critère qui est reconnu par les sociétés savantes et l'ensemble de la communauté des oncologues et notamment des oncologues du sein comme un critère d'évaluation légitime des médicaments en situation adjuvante, et plus particulièrement dans les cancers du sein qui sont RH+/HER2-, car c'est un critère qui permet d'avoir une information initiale importante sur le bénéfice attendu par ce type de traitement.

L'iDFS étant un paramètre composite, ce qui est intéressant, c'est de voir le résultat d'abord. Vous voyez ici effectivement, avec 44 mois de médiane de suivi, que le *hazard ratio* est à 0,7, donc un bénéfice de l'ordre de 30 % en bénéfice relatif, un bénéfice absolu de l'ordre de 5 % dans la population globale de l'étude qui a été menée. Dans ce contexte il y a des éléments aussi importants que vous avez soulignés, qui sont les éléments de censure que l'on peut voir en termes d'événements au début de la courbe. Je me suis moi-même penché sur la question en essayant de comprendre ces éléments au moment même où les résultats ont été communiqués.

Ces éléments de censure sont potentiellement informatifs. Ils portent sur essentiellement des retraits de consentement de patients, des retraits de consentement de façon plus importante, notamment dans le bras contrôle. Parce qu'on sait que dans ce type d'études, les patients qui sont considérés comme à risque lorsqu'ils sont randomisés dans un bras contrôle sans le nouveau médicament ont plutôt tendance à partir de l'étude pour essayer de récupérer une option thérapeutique qui va réduire leur risque de rechute. Un troisième élément qui est important aussi, c'est que cette étude s'est déroulée pendant la période de pandémie Covid et un certain nombre de censures sont liées aussi à ces événements.

Vous avez vu les résultats en termes d'iDFS avec ce bénéfice absolu de l'ordre de 5 %, mais ce qui est intéressant, comme je l'évoquais tout à l'heure, puisque c'est un critère composite, c'est de regarder quelles sont les récurrences à distance. C'est véritablement celles-ci qui vont grever un pronostic vital et qui vont potentiellement amener la patiente en situation métastatique vers une maladie incurable avec des traitements pendant plusieurs années et ce que cela suppose en termes d'impact sur la qualité de vie de ces patientes. Vous voyez qu'en termes d'événements localisation métastatique à distance, il y a très clairement une différence en faveur de la réduction par l'association ribociclib-traitement anti-hormonal par rapport au traitement antihormonal seul.

Ces événements en termes de bénéfices sont importants, mais ils sont à pondérer bien évidemment aussi en fonction du profil de tolérance. Je me suis permis ici de faire une sorte de raccourci sur les événements indésirables en ce qui concerne la tolérance du ribociclib. En vert, vous avez ici encadré les événements essentiellement d'ordre biologique ou électrocardiographique ou qui n'impactent pas sur les symptômes véritablement des patients. L'élément le plus important en termes d'incidence est la neutropénie, mais la neutropénie fébrile qui entraîne des conséquences cliniques est très peu importante puisqu'on est de l'ordre de 0,3 %. Les augmentations en termes de cytolysse hépatique sont de l'ordre de 26 %,

mais il n'y a aucune donnée de pharmacovigilance aujourd'hui rapportée sur des événements indésirables hépatiques au long cours, ou d'événements indésirables hépatiques qui n'est pas régressés. Enfin, l'allongement du QT est un élément que l'on retrouve malheureusement fréquemment avec un certain nombre de médicaments, mais qui est tout à fait gérable avec la réalisation d'un électrocardiogramme en *baseline* et à J15.

Les événements cliniques, en l'occurrence en termes d'effets secondaires, sont essentiellement des arthralgies et quelques troubles digestifs à type de nausée, mais vous ne voyez quasiment pas d'événements de grade 3, et aucune différence dans les deux groupes avec ou sans ribociclib dans l'étude NATALEE.

Ces éléments m'amènent à vous donner mon point de vue en termes de clinicien. L'essai NATALEE est un essai important, car il a permis là aussi d'établir une sélection de patientes à haut risque et encore une fois confirmée par des données aussi bien sur le plan international, mais plus intéressant pour nous sur le plan national avec le registre de la Côte d'Or.

Deuxièmement, l'amplitude du bénéfice que l'on peut toujours bien évidemment discuter est tout à fait comparable à ce que l'on a eu historiquement avec ce type de recul lorsqu'on a comparé pas grand-chose à du tamoxifène ou éventuellement les inhibiteurs de l'aromatase avec du tamoxifène.

Le profil de tolérance est un profil qui est connu. Cela fait maintenant plusieurs années que nous utilisons les inhibiteurs de CDK 4/6 et notamment le ribociclib en situation métastatique. Il est paucisymptomatique. Il est gérable en pratique clinique.

Dernier point, vous avez vous-même émis une autorisation, en tout cas un avis positif, permettant l'accès à l'abemaciclib en situation adjuvante suite à l'analyse des données de MonarchE. Un certain nombre de patientes maintenant commencent à être traitées en situation adjuvante avec ce médicament qui lui donne aussi quelques effets secondaires, plus sur le plan clinique avec des diarrhées qui sont symptomatiques. Malheureusement, certaines de ces patientes sont obligées d'arrêter les traitements pour cause de toxicité et n'ont pas accès à un inhibiteur de CDK 4/6 qui, pour elles, est un élément important en termes de critères d'amélioration du pronostic et d'espoir de guérison.

Voilà mon point de vue de clinicien. Je vous remercie pour votre attention.

M^{me} HUDRY.- Merci, professeur. Je vais maintenant conclure et je souhaiterais revenir sur trois points. Le premier, c'est que KISQALI a démontré sa supériorité par rapport à l'hormonothérapie seule, avec un bénéfice de 4,9 points sur l'iDFS à quatre ans.

Le deuxième, c'est pour revenir sur son profil de tolérance qui, comme on l'a vu, est connu. C'est un profil qui est gérable en pratique courante et qui est différent de celui de VERZENIOS, ce qui permet aux cliniciens de choisir la molécule la plus adaptée à sa patiente et à ses caractéristiques cliniques.

Enfin, nous avons bien noté que vous vous étiez posé la question des patientes N0 sans atteinte ganglionnaire. Comme vous l'a exposé le professeur Gligorov, seule une petite partie

de ces patientes N0, très sélectionnées et à haut risque de rechute, font partie de l'AMM de KISQALI.

Finalement, nous avons la chance d'avoir deux produits qui ont fait la preuve de leur efficacité et de leur tolérance dans le métastatique et qu'on retrouve dans l'adjuvant, avec des populations pas complètement comparables et des profils de tolérance différents, et dont on a besoin.

C'est pourquoi nous sollicitons la prise en charge de KISQALI avec un SMR modéré et une ASMR V par rapport à l'hormonothérapie seule. Je vous remercie et nous sommes bien entendu maintenant à votre disposition pour les questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci pour vos présentations et le respect du temps. Nous avons maintenant un temps d'échange qui commence par Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, merci. Je voulais revenir sur deux choses sur ce que vous avez dit sur l'effet sur le critère principal, l'iDFS. Vous dites que c'est un critère qui est reconnu par la communauté. Effectivement, c'est un critère composite qui regroupe tout un tas d'événements importants pour les patientes. Ce qui nous a gênés, entre autres choses, ce sont les nombreuses censures dont vous avez parlé, notamment dans le bras à contrôle. Mais je dois avouer qu'il y a aussi énormément de retraits de consentement dans le bras expérimental, il y en a plus de 200 qui n'ont pas été tellement détaillés par vous-même dans votre présentation. J'aimerais bien que vous reveniez dessus. Notamment quand on regarde sur les courbes, il y a de telles censures importantes dès le début, qu'on a une imprécision importante, une incertitude assez grande sur la mesure de cet effet, notamment pour un critère qui est mesuré par l'investigateur dans un essai en ouvert.

La deuxième chose sur laquelle vous n'êtes pas revenu et qui a tout de même aussi beaucoup contribué à cette évaluation, c'est l'absence complète de différence sur la survie globale, avec là encore de nombreuses censures qui semblent moins explicables dans la mesure où la survie est plus facile à récupérer comme statut que les mesures nécessaires à l'évaluation de récurrence à distance ou locale. Là encore il y a des différences de gain en survie qui sont inférieures à un mois sur cinq ans.

C'était les deux choses sur lesquelles je voulais revenir : la grande incertitude qu'on a sur un critère mesuré en ouvert du fait de plus de 550 retraits de consentement dans cette étude, dont 233 de mémoire dans le bras expérimental ; et l'absence complète d'effets en survie, puisque le bénéfice étant inférieur à un mois en gain d'espérance de vie sur les 60 mois de l'étude, cela peut interroger aussi

M^{me} HUDRY.- Je vais vous laisser répondre.

M. GLIGOROV.- Merci pour vos questions. Je vais me permettre de commencer par la seconde, le critère de survie globale. C'est une question qui est tout à fait légitime de votre part et je la comprends parfaitement. C'est une question que l'on s'est beaucoup posée dans la communauté des oncologues médicaux. Il faut savoir que les bénéfices en survie globale,

même avec le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase et un certain nombre d'autres approches ajoutées au traitement antihormonaux, n'ont été initialement démontrées que dans le cadre des méta-analyses, regroupant plusieurs essais, c'est l'EBCTCG, notamment le Groupe d'Oxford de Richard Peto, qui avait attendu un certain nombre d'années permettant de démontrer cet impact à l'échelle globale.

On sait très bien que l'évolution de la maladie peut être lente dans le temps, et que globalement, il fallait trouver des critères intermédiaires permettant d'orienter les stratégies thérapeutiques afin de pouvoir faire bénéficier aux patientes des progrès thérapeutiques. Tout cela sans toutefois non plus ne pas complètement laisser de côté le critère de survie globale et de pouvoir l'analyser ultérieurement dans un deuxième temps ou éventuellement dans le contexte de méta-analyse.

Ça a été le cas pas seulement dans les cancers du sein RH+, ça a été le cas récemment, et vous l'aviez évalué vous-même, dans les cancers du sein triple négatif avec le néoadjuvant, par exemple, et l'immunothérapie, où il y a eu d'abord des résultats en PCR, puis en iDFS, enfin, au bout d'un certain nombre d'années, en survie globale, en sachant que les événements arrivent plus tôt dans les cancers du sein triple négatif qu'ils arrivent dans les cancers du sein RH+.

Le deuxième élément, en ce qui concerne les éléments de censure, vous êtes très clairement plus calés que moi et que vous connaissez parfaitement la littérature. Il y a eu très récemment un papier que vous connaissez, j'imagine parfaitement, qui est celui de Thibaut Olivier, dans *The Lancet*, reprenant très clairement les questions de censure et l'impact de ces différentes censures qui permettent d'émettre des hypothèses en fonction du nombre de censures dans tel ou tel bras. Je crois que les laboratoires Novartis ont fait un certain nombre d'explorations en ce qui concerne ces hypothèses. Je me permettrai de laisser la parole, si vous êtes d'accord, au docteur Julien Sirieix, parce qu'il a plus de connaissances de ce qu'a amené le laboratoire en termes d'analyse.

M. SIRIEIX. - Bonjour à tous, merci beaucoup. La question des censures a été évaluée par le laboratoire et on a fait un certain nombre d'analyses, notamment des analyses de sensibilité en testant des scénarios, notamment des scénarios conservateurs, pour voir l'impact de ces censures sur le résultat. Finalement, ces données n'ont pas montré de différence, le résultat se maintenait en fonction de ces analyses. Ces analyses analogues ont été soumises à la FDA lors de l'évaluation du médicament. On n'a pas montré que ces censures pouvaient être informatives et qu'elles avaient un impact sur le résultat.

Ensuite, pour reprendre votre question au départ sur les censures, même dans le bras ribociclib. Comme on l'évoquait au départ, bien sûr, il y a les censures immédiatement lors de la randomisation. Il faut aussi rappeler la période Covid dans un essai international où la réalisation d'un essai clinique peut avoir conduit des patients à retirer leur consentement de manière plus régulière au cours de l'étude.

Enfin, pour revenir également sur l'objectif mesuré en ouvert, je rappelle que le critère de jugement principal, cette décision a été prise en concertation avec l'EMA. Pour amoindrir

l'impact potentiel, finalement, le critère d'iDFS était mesuré avec une validation histologique, c'est-à-dire que la récurrence du cancer devait être prouvée histologiquement ce qui amoindrit considérablement le biais de mesures.

J'espère avoir répondu à vos questions.

M^{me} HUDRY.- Je me permettrais juste de rajouter, on a vu aussi, on se compare souvent à VERZENIOS, même si ce ne sont pas des populations totalement comparables. VERZENIOS avait aussi l'iDFS en critère principal et c'était aussi en ouvert. Ils n'ont pas non plus montré d'impact sur la survie globale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je rebondis, mais très rapidement, sur le point précédent et la problématique de l'ouvert. Le fait qu'il y ait une confirmation histologique, cela va éventuellement corriger un biais de mesures, mais pas le biais de suivi. Cela ne corrige donc pas la totalité des biais liés à l'absence d'aveugle. Mais je ferme la parenthèse sur ce point.

Ma question portait plus sur le critère de jugement principal qui est l'iDFS. Certes, il est reconnu comme un critère intermédiaire, mais quelles sont les données qui permettent de valider sa capacité à prédire la survie ? J'ai essayé de regarder un peu et je n'ai pas trouvé de littérature pour montrer qu'effectivement il y a une *surrogatie* qui a vraiment été montrée de façon robuste, à partir soit de corrélation individuelle, soit des différents essais, et notamment plus spécifiquement dans cette population de patientes, c'est-à-dire les patientes RH+HER-2-. Je voulais savoir si j'avais raté quelque chose ou si finalement, c'est utilisé par habitude comme un critère intermédiaire, mais qu'il n'y a pas de niveau de preuve sur la capacité à prédire un éventuel bénéfice sur la survie.

M. GLIGOROV.- Je ne pense pas que vous ayez raté quoi que ce soit. Lors des dernières conférences qu'on a eues sur le plan international et la décision de tel ou tel critère dans les études académiques, on a gardé l'iDFS avec les mêmes interrogations que celles que vous avez.

En ce qui concerne la population RH+, il y a deux difficultés en termes de corrélation iDFS et *surrogate* marqueur de survie globale. La première, c'est que c'est une population qui va être hétérogène avec des événements qui risquent de survenir à des moments différents en fonction de paramètres autres que tout simplement la positivité des récepteurs hormonaux, et des critères d'agressivité liés au stade, et des critères d'agressivité biologique qui sont liés à la maladie elle-même. Ce n'est pas la même chose d'avoir un cancer du sein de grade 3 RH+ ou de grade 1 RH+.

La deuxième chose, c'est que, même si l'on est sur des populations qui vont rechuter, il y a aussi des traitements en situation métastatique. Avoir cinq ou six ans de médiane de survie, ce n'est pas beaucoup, mais cela va reculer aussi l'événement en termes d'impact sur la survie globale. En d'autres termes, la question qu'on se pose aujourd'hui, c'est même de savoir au

sein de la communauté si ce critère, comme un peu dans les hémopathies malignes, est un critère à retenir de façon stricte pour l'évaluation nous-mêmes de nos référentiels. Ou ne doit-on pas intégrer la possibilité de guérison et définition de la guérison qui est beaucoup plus compliquée ? Parce que si cela évite aux patients de rentrer dans une maladie métastatique avec cette fois-ci d'abord sur leur qualité de vie, et je ne parle même pas des conséquences médico-économiques pour la société et des traitements pendant des années, dans ce contexte, on est nous-mêmes en train de s'interroger sur la révision d'un certain nombre de critères.

Ce n'est pas simple, pour être tout à fait honnête, et cela amène à se poser des questions dans la population HER2+, dans la population RH+ plus, triple négatif, c'est un peu différent.

M^{me} HUDRY.- Je me permets à nouveau de rappeler que votre commission a déjà accepté ce critère dans l'adjuvant, avec une maturité des données et une taille d'effet tout à fait similaire à celle que l'on vous présente aujourd'hui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Le temps est terminé. Je suis désolé. On va être obligé de s'arrêter. On s'en tient aux dix minutes annoncées au débat. Merci beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci. Bon après-midi.

(Joumana Hudry, Nicolas Bruno, Junien Sirieix, Pr Joseph Gligorov quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé Audrey, mais je ne pouvais pas faire d'exception pour un membre de la CT.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne savais pas qu'il y avait autant de censure sur VERZENIOS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y en avait 200, pour KISQALI. VERZENIOS, je ne me souviens pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne pense pas qu'il y en avait autant. Là c'est vraiment frappant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est énorme. Oui, Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je peux le faire en commentaire, mais à vrai dire, c'est plutôt une question que j'ai. La population cible de KISQALI, c'est à peu près le double de la population de l'abemaciclib. J'ai regardé un peu hier les papiers qui regardent effectivement en proportion ont l'air de confirmer cet ordre de grandeur. Autant, pour la population de l'abemaciclib, les données s'ajoutent, et je suis assez convaincue que chez les patientes à plus haut risque, et notamment celles qui étaient tout de même surtout définies sur l'atteinte ganglionnaire, oui, il y a un bénéfice à avoir l'ajout d'un inhibiteur de CDK 4/6. D'autant que, vraisemblablement, ces médicaments ne sont pas très différents les uns des autres, à part sur le plan tolérance.

Autant sur le reste de la population, les patientes qui n'étaient pas incluses dans l'essai de l'abemaciclib, mais qui sont incluses dans l'essai du ribociclib, c'est là que je reste moins à l'aise. D'ailleurs, je regardais hier, par curiosité, dans les autres pays, comment ça s'était passé et j'ai eu l'impression qu'au NICE, c'est ce qu'ils ont fait, ils ont gardé la population qui est celle de l'essai de l'abemaciclib.

Après, je redis qu'en termes de tolérance, il est vrai qu'il y a un intérêt à avoir des médicaments avec des profils de tolérance différents qui soient disponibles. Par exemple, l'abemaciclib est associée à un risque augmenté de thrombose. Les patientes qui avaient des antécédents de thrombose n'étaient pas incluses dans l'essai. Aujourd'hui, une femme qui a une haute atteinte ganglionnaire et des antécédents thrombo-emboliques antérieurs, on ne sait pas très bien si on doit lui donner le traitement ou pas. Il n'y a pas ce risque avec le ribociclib. On serait plus confortable de tenter le traitement avec le ribociclib.

Oui, ils ont tout de même des aspects de tolérance qui sont un peu différents et ça peut nous arranger d'avoir les deux à notre disposition pour choisir en fonction du profil patient.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je reviens sur deux aspects qui ne me permettent pas encore de prendre définitivement ma décision. La première, c'est l'iniquité par rapport à VERZENIOS. J'aimerais que vous reveniez et que vous nous disiez effectivement l'importance de la différence qu'il y a entre les deux études. Parce qu'effectivement, les critères étaient les mêmes. Il y avait aussi un certain nombre de censures, peut-être moins, mais je crois que c'est important.

La deuxième chose, et c'est ce que vient de dire Audrey, éventuellement y a-t-il la possibilité de réfléchir uniquement aux femmes qui sont à haut risque, c'est-à-dire qui ont des atteintes ganglionnaires ? Peut-on revoir cela ? Mais je ne sais pas si nous avons les données pour le faire.

J'aimerais bien avoir la réponse à ces deux questions.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- La première question, c'est les différences avec VERZENIOS ? Désolée, il faut me redire la première question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est la différence avec VERZENIOS. En particulier, le procès d'iniquité qui nous est fait par rapport à VERZENIOS est-il pertinent ? Ou VERZENIOS avait-il apporté des données qui étaient données de meilleure qualité ? J'avoue que je ne me souviens pas.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour c'est vrai que les essais sont relativement similaires l'un à l'autre. D'ailleurs, si je me souviens bien, quand j'ai relu les discussions au moment de la deuxième évaluation de VERZENIOS, il me semble que ce qui a joué, c'est que de façon concomitante, les données de NATALEE étaient parues, et que cela a conforté le fait que, vraisemblablement, il y avait un bénéfice des inhibiteurs de CDK 4/6 dans cette population, la première évaluation.

Ce qui posait question, c'était qu'il n'y avait pas beaucoup de recul par rapport à la fin du traitement et qu'on pouvait se demander si, pendant le traitement, en gros, on diminuait les événements, mais qu'avec plus de recul, VERZENIOS, c'est un traitement de deux ans, on pouvait se demander s'il n'y aurait pas un rattrapage quand on l'arrête. D'une part, au moment de leur deuxième évaluation, ils avaient plus de recul, en plus, il y avait les données de NATALEE, qui était un deuxième essai positif.

Ce sur quoi ils n'insistent pas trop, c'est que c'est vrai qu'ils présentent leurs données avec le même recul, mais le ribociclib, c'est trois ans de traitement. Avec 44 mois de suivi médian, on n'est tout de même pas très loin après l'arrêt du traitement. Néanmoins, même les données actualisées avec l'abemaciclib ne montrent pas de rebond ensuite. On voit que c'est un bénéfice qui se maintient dans le temps, même après l'arrêt du traitement. Je ne vois pas de raison que ce soit différent pour le ribociclib. Au fond, l'abemaciclib a bénéficié, au moment où on l'a réévalué, de l'étude positive du ribociclib.

Sur les censures, il me semble que c'est un problème qui est soulevé dans les deux études, tout de même, dans les éditoriaux qui sont sortis, les papiers qui sont parus en controverse. C'est soulevé pour les deux études. Maintenant, c'est vrai que, de mémoire, ce n'était pas moi qui avais fait le dossier abemaciclib, il me semble qu'on a dit la dernière fois qu'il y avait un peu plus dans l'essai du ribociclib.

Même si je comprends qu'on sorte du bras standard, vu que c'est en ouvert, parce que c'est beaucoup de rendez-vous pour recevoir l'holomonothérapie simple à une période où peut-être on a un peu envie de tourner la page des traitements, j'explique un peu moins bien celle du bras ribociclib.

Je voulais redire un point peut-être : par contre, sur la taille d'effet, il y a vraiment une différence pour l'évaluation des médicaments en adjuvant, où heureusement, on se met déjà dans une population où une partie des gens va être guérie, ce qui nous reste à gagner est moindre. Mais l'enjeu en oncologie se situe tout de même là, parce que si on guérit plus de gens à la phase précoce du traitement, c'est plus de gens qui restent actifs, plus de gens qui ne vont pas avoir besoin de cinq ans de traitement en phase métastatique, plus de gens qui ne vont pas décéder.

Pour moi, il y a un paradoxe à ce qu'on attribue des SMR moins importants sur les traitements adjuvant que pour les traitements en métastatique, qui au fond augmentent un peu la quantité de vie de quelques mois, mais ne transforment pas le pronostic de certains patients, même si le bénéfice est plus dur à mettre en évidence. C'est ce que l'expert a dit à un moment pour mettre en évidence le bénéfice de tout ce qui a changé en termes de modalité de traitement dans le cancer du sein, généralement, ce sont des méta-analyses sur 30 000 personnes. C'est un effort assez colossal qui n'est pas à l'échelle d'un essai clinique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Mais ça revient à s'interroger sur cette différence, si elle ne se répercute pas sur la survie, comment tu l'expliques ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne dis pas qu'elle ne se répercute pas sur la survie. Ma question, c'est a-t-on assez de recul pour avoir cette différence sur la survie ? Parce que le cancer du sein, le risque de rechute, c'est, je crois qu'on dit, 3 % par an chez celles qui ont l'atteinte ganglionnaire la plus forte, 1 % par an chez les patientes M0. La différence, c'est par contre ce risque qui persiste tout au long de la vie. Ce n'est pas comme d'autres cancers où le risque de rechute est important les deux ou trois premières années et on a passé le cap et on est rassuré. Là, la première rechute c'est 10 ans plus tard

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais si on te dit qu'il y a une réduction relative du risque d'événement, justement. Ce sont les récurrents dont on nous a parlé, local ou à distance de 30 %. *A priori* l'hypothèse de proportionnalité des risques est respectée. Les courbes s'écartent de plus en plus, cela veut dire que l'effet est constant. On est dans la meilleure situation possible, enfin, on suppose. Ça veut dire qu'à chaque instant, ton risque d'événement est diminué de 30 %, quasiment, entre 25 et 30 %. Je trouve ça contradictoire de dire qu'il va falloir attendre très longtemps pour voir une différence en survie. Je me suis demandé si cela ne veut pas dire simplement qu'on les rattrape très bien une fois qu'elles rechutent, que ce n'est pas du tout le cas.

C'était une des questions que l'on avait sur le ribociclib, il me semble aussi. J'avais lu des choses sur le fait que le fait de commencer trop tôt, une fois qu'elles progressaient sur le ribociclib, elles étaient moins à même de pouvoir bénéficier d'un autre traitement parce que cela développait des résistances ou que sais-je. On n'en a pas du tout parlé.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. Je le redit parce que c'est de l'ordre de la théorie. Je pense que c'est prendre le problème à l'envers. C'est-à-dire qu'on ne va pas se priver de guérir des gens en plus pour être sûrs que quand ils rechutent, on ait bien un traitement à leur proposer. Parce que ceux qu'on a guéris en plus, ils n'auront plus jamais besoin de traitement au cours de leur vie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi tu dis qu'on les a guéris en plus ? Tu vois ça sur quoi, la guérison ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faudrait donner la parole à Clara, s'il vous plaît, parce qu'elle attend.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est pareil, c'est une toute petite contradiction. D'un côté, on voudrait valider les bénéfices sur un effet classe en disant que les données de MONARCHE valident MonarchE et vice-versa, et de l'autre côté, on dit qu'il faut les deux parce qu'ils n'ont pas les mêmes profils de sécurité. C'est assez contradictoire de penser qu'ils font la même chose en bénéfices, mais différents en profils de sécurité.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est un peu la discussion qu'on a eue en métastatique. Les résultats des essais sont globalement exactement les mêmes. Quand tu regardes la médiane de survie sans progression, la médiane de survie globale, il n'y a pas vraiment de moyen de dire qu'il y en a un qui est meilleur qu'un autre. Il y a peut-être un petit point d'interrogation sur le troisième. L'essai adjuvant est négatif, donc de toute façon, la

question ne se posera pas. Sinon, l'un et l'autre, que tu prennes les données en métastatique ou les données en adjuvant, c'est difficile de se dire... Par contre, ce ne sont pas des médicaments qui ont le même profil de tolérance, et inversement, ils n'ont pas les mêmes effets indésirables.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- inaudible 1.38.51 fait de la troisième molécule de cette classe qui a un effet négatif. Si on a tendance à considérer que NATALEE valide Monarche et vice-versa, ça veut dire que le troisième rentre dans la boucle d'une méta-analyse sur ces données. Fait-il pencher la balance dans un sens ou dans l'autre ? Je ne sais pas. J'ai l'impression parfois qu'on retient les arguments que dans un sens.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va donner la parole pour les commentaires à la cheffe de projet. Je pense qu'il faut que l'on arrête là. Ensuite, on a suffisamment d'éléments pour voir si on change ou si on ne change pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voudrais juste apporter une précision concernant l'atteinte ganglionnaire. Les patientes dans l'étude avec KISQALI étaient soit avec ou sans atteinte ganglionnaire et on ne dispose pas de données pour pouvoir restreindre l'indication chez les patientes avec atteinte ganglionnaire seulement. On a des données en sous-groupe exploratoire chez des patientes au stade II ou au stade III, sachant que les patients au stade II pouvaient être avec ou sans atteinte ganglionnaire, donc on n'a pas de données pour la restriction.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- On a tout de même les données des sous-groupes N0/N+ ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, on a le stade II et le stade III. Le stade II, on a les N+ et les N0, les N1, mais le stade II, il n'y a pas N0 et N1.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Dans les sous-groupes, il me semble que c'est ce que j'ai mis dans le rapport. À un moment, ils ont les N0 d'un côté et les N+ de l'autre. On est sur une toute petite population, qui est encore différente de la façon de classer dans Monarche. Je soulevais le point que dans d'autres pays, c'est comme ça qu'ils ont procédé.

J'ai une dernière question pour Sylvie, mais qui répond à la question que tu m'as adressée sur l'interprétation de la survie globale avec le recul actuel. Je regardais le suivi médian dans la dernière analyse qu'on a, c'est 44 mois, sachant que, une fois qu'elles ont la rechute métastatique, elles ont environ 60 mois de survie. Sur le plan méthodologique, cela aurait-il été possible de mettre en évidence une différence ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je dis juste qu'il y a une incertitude. J'insiste juste sur l'incertitude quand tu parles de guérison. J'espère qu'elles sont guéries, mais je dis que pour l'instant, étant donné les incertitudes qu'on a sur ces courbes, qu'elles soient de l'iDFS comme de la survie, on n'a pas la démonstration, c'est tout. Je ne dis pas qu'on avait la possibilité de l'avoir, mais c'est tout. Il y a une incertitude qui est forte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci à toutes. C'était tout à fait intéressant, mais maintenant, il faut qu'on passe à l'acte. Par conséquent, la question est de savoir si on maintient ou si on ne maintient pas. Dans le bureau, nous étions plutôt favorables au maintien pour les raisons méthodologiques et les arguments que nous avons entendus, mais vous les avez entendus comme nous, peut-être de manière un peu différente. Par conséquent, je vous propose, dans un peu de temps, de savoir si on maintient ou si on ne maintient pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 12 voix pour le maintien et 4 voix contre le maintien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un maintien, donc on ne discute pas plus. Merci beaucoup.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

Thibauté Olivier, 9

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire